

COMITÉ D'EXPERTS EN EXAMEN DU PPEA (CEEP)

Recommandation finale au sujet du cabozantinib (Cabometyx) dans le traitement de l'adénocarcinome rénal

Médicament	Cabozantinib (Cabometyx)
Critère de remboursement demandé	Le traitement de l'adénocarcinome rénal avancé chez le patient qui a déjà reçu un traitement.
Demandeur	Ipsen Canada
Fabricant	Ipsen Canada
Date de l'avis de conformité	Le 14 septembre 2018
Date de présentation de la demande	Le 17 septembre 2018
Parution de la recommandation initiale	Le 31 janvier 2019
Parution de la recommandation finale	Le 20 février 2019

Les ministères de la Santé provinciaux et territoriaux (à l'exception de celui du Québec) ont présidé à la création du Programme pancanadien d'évaluation des anticancéreux (PPEA) de l'ACMTS, chargé d'évaluer les médicaments anticancéreux et de formuler des recommandations afin d'éclairer la prise de décisions sur le remboursement de ces médicaments. Le PPEA uniformise et clarifie l'évaluation des anticancéreux en examinant les preuves cliniques, la rentabilité et le point de vue des patients.

Recommandation finale du CEEP

Le Comité d'experts en examen du PPEA (CEEP) formule la présente recommandation finale après avoir réexaminé la recommandation initiale et la rétroaction des parties prenantes admissibles. La recommandation finale du CEEP remplace la recommandation initiale.

Cout du médicament	
Cout approximatif du médicament par patient, par mois (28 jours) :	Le cabozantinib coûte 293,33 \$ le comprimé de 20 mg, de 40 mg ou de 60 mg. À la posologie recommandée de 60 mg par jour par la voie orale, le cabozantinib coûte 293,33 \$ par jour ou 7 548,05 \$ par cycle de 28 jours (selon l'intensité de dose de l'essai clinique METEOR).

Recommandation du CEEP	
	<p>Le CEEP recommande le remboursement du cabozantinib (Cabometyx) dans le traitement de l'adénocarcinome rénal avancé après au moins un traitement par un inhibiteur de multiples récepteurs à activité tyrosine kinase (ITK) qui cible les récepteurs du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGFR) si et seulement si la condition que voici est remplie :</p> <ul style="list-style-type: none"> • amélioration du rapport cout/efficacité jusqu'à un degré acceptable. <p>Si cette condition ne peut être remplie, le CEEP recommande alors de ne pas rembourser le cabozantinib. Le remboursement s'applique aux patients qui ont été traités auparavant par au moins un ITK ciblant VEGFR, et le traitement se poursuit jusqu'à la progression de la maladie d'importance clinique ou l'apparition d'effets toxiques intolérables.</p> <p>Le CEEP formule cette recommandation, car il est convaincu que le cabozantinib procure un bénéfice clinique net comparativement à l'évérolimus d'après l'amélioration statistiquement significative et d'importance clinique de la survie sans progression (SSP) et de la survie globale (SG). Même si l'évérolimus n'est plus un comparateur pertinent au Canada, les résultats en matière d'efficacité et d'innocuité de l'évérolimus sont comparables à ceux de l'axitinib, comparateur pertinent au pays. Le cabozantinib a un profil de toxicité maîtrisable et, selon les données disponibles, le traitement n'entraîne pas de détérioration de la qualité de vie (QDV). Il concorde avec les valeurs et les attentes des patients, soit le maintien de la QDV, le profil de toxicité maîtrisable et l'efficacité.</p> <p>De plus, le Comité a pris en considération les données probantes issues d'une comparaison de traitements indirecte opposant le cabozantinib et le nivolumab, comparateur pertinent dans le présent contexte. Il conclut à la possibilité d'un bénéfice clinique net du cabozantinib comparativement au nivolumab; toutefois, l'ampleur du bénéfice demeure éminemment incertaine pour cause d'absence de données probantes comparatives directes entre ces deux médicaments. Tant le cabozantinib que le nivolumab ont un profil d'innocuité maîtrisable, et les deux combinent les besoins des patients. En l'absence de données probantes comparatives directes, le Comité ne peut se prononcer sur ces facteurs.</p> <p>Le CEEP conclut que le cabozantinib ne peut être considéré comme étant rentable par rapport à l'évérolimus et à l'axitinib en raison de son cout élevé. Il ajoute que la rentabilité du cabozantinib comparativement au nivolumab est incertaine.</p>

Prochaines étapes possibles pour les parties prenantes**Entente sur le prix en vue d'améliorer le rapport cout/efficacité**

Comme le cabozantinib procure un bénéfice clinique net comparativement à l'évérolimus et à l'axitinib, le Comité propose aux autorités sanitaires de négocier une entente de prix ou une structure de cout qui permettrait d'améliorer à un degré acceptable le rapport cout/efficacité du cabozantinib. Vu que le bénéfice différentiel du cabozantinib par rapport au nivolumab est petit et que la nature et l'ampleur de ce bénéfice sont imprécises, le CEEP n'est pas en mesure d'estimer le rapport cout/efficacité du cabozantinib comparativement au nivolumab.

La séquence optimale du cabozantinib et des autres traitements est inconnue

Le CEEP conclut que la séquence optimale du cabozantinib et des autres thérapies offertes dans le traitement de deuxième intention ou d'intention subséquente de l'adénocarcinome rénal avancé est inconnue à l'heure actuelle. Il ne peut donc formuler une recommandation éclairée par des données probantes au sujet de l'ordre des traitements. Il suggère aux autorités sanitaires de voir ensemble à la détermination de la séquence des médicaments dans cette indication.

Collecte prospective de données probantes afin de dissiper l'incertitude quant à l'ampleur du bénéfice et du rapport cout/efficacité

Au vu de l'incertitude considérable quant à l'ampleur du bénéfice clinique du cabozantinib comparativement au nivolumab dans le traitement de l'adénocarcinome rénal avancé traité auparavant, le Comité conclut à la nécessité de collecter des données probantes de manière prospective pour établir l'efficacité comparative de ces deux médicaments et ainsi préciser le véritable rapport cout/efficacité du cabozantinib par comparaison avec le nivolumab.

Veillez noter que les questions du Groupe consultatif provincial (GCP) sont abordées en détail dans le résumé des délibérations du CEEP et dans un tableau récapitulatif à l'annexe 1.

Résumé des délibérations du CEEP

En vertu du cadre de délibération du CEEP , la recommandation au sujet du remboursement d'un médicament se fonde sur quatre critères :	
Le bénéfice clinique	Les valeurs et les attentes des patients
L'évaluation économique	La faisabilité de l'adoption

Le cancer du rein représente environ 3 % de tous les cancers au Canada. En 2017, l'on a dénombré 6 600 nouveaux cas et 1 900 décès des suites de ce cancer au Canada. Près de 90 % des cancers du rein sont des adénocarcinomes rénaux; 80 % des adénocarcinomes rénaux sont à cellules claires, les autres sont des cancers non à cellules claires. Aux stades localisés, le taux de survie va de 70 % à 90 %, mais ce taux chute à 50 % à 60 % quand les tumeurs sont étendues. À l'heure actuelle, le traitement de référence de l'adénocarcinome rénal à cellules claires avancé ou métastatique après un traitement ciblant le VEGF est le nivolumab ou l'axitinib. Depuis que ces deux médicaments sont offerts dans cette indication, l'utilisation de l'évérolimus, auparavant traitement de référence, a diminué considérablement. En dépit des options thérapeutiques offertes, la survie à long terme et la guérison sont rares en cas d'adénocarcinome rénal métastatique, en particulier au traitement de deuxième intention, alors que moins de 10 % des patients survivent pendant cinq ans ou plus. Le CEEP convient du besoin de traitements plus efficaces et moins toxiques qui surmonteront la résistance de la maladie, freineront sa progression et amélioreront la SG.

Le CEEP a délibéré à propos des résultats d'un vaste essai clinique de phase III (METEOR), ouvert et à répartition aléatoire comparant le cabozantinib et l'évérolimus dans le traitement de l'adénocarcinome rénal avancé après au moins un traitement par un ITK ciblant VEGFR. Il conclut que le cabozantinib procure un bénéfice clinique net comparativement à l'évérolimus d'après l'amélioration statistiquement significative et d'importance clinique de la SSP et de la SG. Les données sur la SG n'étaient pas définitives au moment de la première analyse intermédiaire prévue, et deux analyses subséquentes, non planifiées, ont été effectuées. L'ampleur de l'effet sur la SG dans ces analyses non planifiées est grande, ce qui confirme que le cabozantinib exerce un effet bénéfique notable. Le bénéfice de SSP et de SG est constaté dans la plupart des sous-groupes, notamment chez les patients ayant des métastases osseuses. Le cabozantinib n'entraîne pas de détérioration de la QDV des patients. Quant au profil d'innocuité du cabozantinib comparativement à celui de l'évérolimus, l'incidence des effets toxiques de grade 3 ou plus est plus élevée avec le premier qu'avec le second. Cependant, le Comité estime que les effets toxiques du cabozantinib sont bien connus et maîtrisables. Par conséquent, il conclut que le cabozantinib procure un bénéfice clinique global net sur la foi de l'amélioration statistiquement significative et d'importance clinique de la SSP et de la SG, du maintien de la QDV et de son profil de toxicité maîtrisable comparativement à l'évérolimus.

Le CEEP se penche sur la question de la généralisabilité des résultats globaux de l'essai dans le traitement de l'adénocarcinome rénal de stade avancé ou métastatique. Bien que l'essai ne compare le cabozantinib qu'à l'évérolimus, les résultats sur l'efficacité et l'innocuité de l'évérolimus sont similaires à ceux de l'axitinib, comparateur pertinent au Canada, donc généralisables à celui-ci. Par conséquent, le Comité estime que les résultats de l'essai s'appliquent à la population canadienne. Par ailleurs, l'essai clinique porte sur le traitement de l'adénocarcinome rénal à cellules claires et il n'offre pas de données probantes sur l'efficacité et l'innocuité du cabozantinib pour traiter l'adénocarcinome rénal non à cellules claires. Dans la pratique clinique, le traitement de l'adénocarcinome rénal non à cellules claires est le même que celui de l'adénocarcinome rénal à cellules claires; il est donc raisonnable de l'avis du Comité de généraliser les résultats de l'essai clinique METEOR au traitement de l'adénocarcinome rénal non à cellules claires. L'essai clinique a exclu les patients dont l'indice Karnofsky (Karnofsky Performance Status Scale) était inférieur à 70 (correspondant à un indice fonctionnel ECOG [Eastern Cooperative Oncology Group] de 2); en général, les essais cliniques excluent les patients dont l'indice fonctionnel ECOG est de 2 ou plus. Le choix du traitement pour les patients dont l'état fonctionnel est mauvais devrait être du ressort de l'oncologue traitant. Le CEEP convient que le cabozantinib devrait être réservé aux patients qui ont reçu déjà un ITK, peu importe qu'ils aient reçu ou non une immunothérapie ou un inhibiteur de l'activation de la cible de la rapamycine chez les mammifères (système mTOR).

Le CEEP discute d'une métaanalyse en réseau (MER) soumise par le fabricant, qui compare le cabozantinib et le nivolumab sur les plans de l'efficacité et de l'innocuité. Selon les résultats de cette MER, le cabozantinib apparaît plus efficace quant à la SSP et à la SG. Tenant compte des énormes différences entre les études formant le réseau pour ce qui est du devis et des caractéristiques initiales des patients, le Comité, à l'instar de l'équipe de spécialistes de la méthodologie, préconise la prudence dans l'interprétation de ces résultats.

Le CEEP examine les observations sur le cabozantinib d'un groupe de défense des intérêts des patients, Cancer du rein Canada. Pour les patients, il est important d'avoir à leur disposition d'autres options thérapeutiques qui freinent la progression de la maladie et qui allongent la survie. Les patients soulignent les répercussions de la maladie qui envahit les os et souhaitent pouvoir bénéficier de traitements qui maîtrisent les métastases osseuses. Vu qu'il est démontré que le cabozantinib produit une amélioration statistiquement significative et d'importance clinique de la SSP et de la SG, notamment chez les patients qui ont des métastases

osseuses, qu'il a un profil de toxicité gérable et qu'il n'entraîne pas de détérioration de la qualité de vie, le CEEP est d'avis qu'il correspond aux valeurs et aux attentes des patients.

Le CEEP discute du rapport cout/efficacité du cabozantinib par comparaison avec l'évérolimus et l'axitinib; il conclut qu'au prix indiqué, le cabozantinib n'est pas rentable. Il constate également que la rentabilité du cabozantinib comparativement au nivolumab est incertaine en raison de l'incertitude qui teinte les estimations de l'efficacité clinique tirées de la MER. Dans ses analyses, le groupe d'orientation économique (GOE) du PPEA tient compte de l'incertitude quant à la durée de l'effet thérapeutique, à l'estimation des valeurs d'utilité et à la distribution des médicaments subséquents. Le Comité entérine les modifications apportées au modèle économique par le GOE, à savoir un gain plus petit en matière de QDV (utilisation d'autres valeurs d'utilité) et une durée moindre de l'effet thérapeutique du cabozantinib, deux éléments surestimés dans l'évaluation du rapport cout/efficacité différentiel (RCED) dans l'analyse de référence soumise. Modifier la distribution des traitements subséquents a pour effet de diminuer le RCED. L'écart de cout et d'années de vie ajustées en fonction de la qualité gagnées entre le cabozantinib et le nivolumab est petit et une légère modification de ces deux paramètres pourrait entraîner une grande variation du RCED. Il a été impossible d'estimer la limite supérieure du RCED dans toutes les comparaisons présentées en raison des estimations incertaines, provenant de la MER, de l'effet clinique relatif du cabozantinib par rapport à tous les comparateurs pertinents. En définitive, le Comité conclut que le cabozantinib n'est pas rentable comparativement à l'évérolimus et à l'axitinib et que sa rentabilité par rapport au nivolumab est incertaine.

Quant à la faisabilité de la mise en œuvre d'une recommandation de remboursement du cabozantinib dans le traitement de deuxième intention ou d'intention subséquente de l'adénocarcinome rénal, le facteur qui influe le plus sur l'impact budgétaire est la distribution des traitements subséquents (inclusion ou exclusion du nivolumab comme traitement subséquent et population de patients admissibles). Le traitement de l'adénocarcinome rénal évolue rapidement, le nivolumab étant en voie de devenir le traitement de première intention en combinaison avec l'ipilimumab chez les patients présentant un risque intermédiaire ou élevé. L'impact budgétaire de l'ajout du cabozantinib à l'arsenal thérapeutique dans l'adénocarcinome rénal avancé sera grand vu que le cout du nivolumab sera à prendre en compte désormais dans le traitement de première intention.

Le Groupe consultatif provincial (GCP) du PPEA souhaite obtenir des précisions et des recommandations pour ce qui est de la mise en œuvre du remboursement du cabozantinib. En ce qui a trait aux patients traités par l'évérolimus (inhibiteur du système mTOR) dont l'état est stable (pas de progression de la maladie), les oncologues choisiront sans doute de poursuivre un traitement auquel les patients répondent. En cas d'intolérance ou de progression de la maladie traitée par un inhibiteur du système mTOR ou une immunothérapie, il est raisonnable de passer au cabozantinib. Quant à la place du cabozantinib dans le traitement de la maladie et à l'ordre des traitements, le Comité, partageant l'avis du GOC, estime que le cabozantinib constitue vraisemblablement une option de traitement de deuxième ou de troisième intention, selon la nature du traitement de première intention. Mais, pour être admissible au traitement par le cabozantinib, le patient devra avoir reçu au moins un ITK ciblant VEGFR, conformément à l'essai clinique METEOR. En ce moment, l'ordre optimal du cabozantinib parmi les options thérapeutiques désormais offertes dans le traitement de l'adénocarcinome rénal avancé traité déjà est inconnu. Les provinces auront à se pencher sur cette question à la mise en œuvre du remboursement du cabozantinib; il semblerait judicieux qu'elles adoptent une position commune à ce sujet.

LES PREUVES EN BREF

Le Comité d'experts en examen (CEEP) du Programme pancanadien d'évaluation des anticancéreux (PPEA) de l'ACMTS a délibéré sur ce qui suit :

- une revue systématique du PPEA;
- des volets du rapport d'orientation clinique précisant le contexte clinique;
- une évaluation du modèle économique et de l'analyse d'impact budgétaire du fabricant;
- les conseils des groupes d'orientation clinique et économique du PPEA;
- les observations d'un groupe de défense des intérêts des patients, Cancer du rein Canada;
- les commentaires de cliniciens inscrits;
- les commentaires du Groupe consultatif provincial (GCP) du PPEA.

Des commentaires sur la recommandation initiale du CEEP transmis par :

- un groupe de cliniciens (Action Cancer Ontario GU DAC, CCO);
- le GCP;
- le demandeur, Ipsen Canada.

Dans sa recommandation initiale, le CEEP préconise le remboursement du cabozantinib (Cabometyx) dans le traitement de l'adénocarcinome rénal avancé après au moins un traitement par un inhibiteur de récepteurs à activité tyrosine kinase (ITK) ciblant les récepteurs du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGFR). D'après la rétroaction au sujet de cette recommandation, le fabricant et le groupe de cliniciens inscrits y sont favorables. L'ACMTS n'a pas reçu de rétroaction de la part du groupe de défense des intérêts des patients.

Après examen de la rétroaction, le Comité convient que la recommandation initiale est admissible à une conversion rapide en recommandation finale sans qu'il soit nécessaire de la réexaminer. Les parties prenantes sont unanimes quant à la population de patients dont il est question dans la recommandation initiale.

Bénéfice clinique global

Portée de la revue systématique du PPEA

Le but de la revue systématique consiste à évaluer l'innocuité et l'efficacité du cabozantinib (Cabometyx) dans le traitement de deuxième intention ou d'intention subséquente de l'adénocarcinome rénal avancé.

Étude retenue : vaste essai clinique comparatif randomisé

La revue systématique du PPEA porte sur un vaste essai clinique de phase III comparatif, randomisé, multicentrique et ouvert, l'étude MÉTEOR, qui compte 658 patients répartis de manière aléatoire selon un rapport de 1:1 dans les groupes du cabozantinib (n = 330) à la dose de 60 mg par jour et de l'évérolimus (n = 328) à la dose de 10 mg par jour.

La revue du PPEA renferme également de l'information contextuelle sur une évaluation critique de la métaanalyse en réseau (MER) soumise par le fabricant, qui offre des données probantes sur l'efficacité du cabozantinib par rapport à d'autres traitements de référence de deuxième intention de l'adénocarcinome rénal avancé (évérolimus et nivolumab). Bien que les résultats de la MER soient favorables au cabozantinib pour ce qui est de la SSP et de la SG, le Comité ne peut se prononcer définitivement au sujet de l'efficacité clinique comparative du cabozantinib et du nivolumab en raison des différences considérables entre les études formant le réseau sur les plans du devis et des caractéristiques initiales des patients. Le CEEP et l'équipe de spécialistes de la méthodologie préconisent la prudence dans l'interprétation des résultats de la MER. Celle-ci ne dit rien de l'innocuité comparative ou de la qualité de vie.

Population étudiée : patients traités auparavant par un inhibiteur de récepteurs à activité tyrosine kinase

Les principaux critères d'admissibilité à l'étude sont l'âge minimal de 18 ans, le diagnostic d'adénocarcinome rénal à cellules claires avancé ou métastatique, la maladie mesurable en fonction des critères RECIST 1.1 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors), au moins un traitement antérieur par un ITK ciblant VEGFR et la progression de la maladie dans les six mois du plus récent traitement par un ITK ciblant VEGFR et dans les six mois de la répartition aléatoire. L'essai clinique METEOR a exclu les patients dont l'indice Karnofsky (Karnofsky Performance Status Scale) était inférieur à 70 (correspondant à un indice fonctionnel ECOG [Eastern Cooperative Oncology Group] de 2); en général, les essais cliniques excluent les patients dont l'indice fonctionnel ECOG est de 2 ou plus. Fait à noter, 92 % des patients ont un indice Karnofsky de 80 ou plus. Comme le profil de toxicité du cabozantinib est bien connu et maîtrisable (typique des ITK), le traitement des patients à l'indice fonctionnel mauvais devrait être du ressort de l'oncologue traitant. La majorité des patients recrutés sont des hommes (75 %), sont de race blanche (81 %) et ont un pronostic favorable (45,5 %) ou intermédiaire (41,5 %) selon les critères de risque du Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. De plus, 70,5 % des patients ont été traités déjà par un ITK ciblant VEGFR et la majorité a reçu le sunitinib (63 %) ou le pazopanib (42,5 %). Quelques patients (moins de 6 % des groupes de traitement) ont reçu une immunothérapie. Le Comité souligne que le cabozantinib devrait être réservé aux patients qui ont reçu auparavant un traitement par un ITK ciblant VEGFR, peu importe qu'ils aient reçu ou non une immunothérapie ou un traitement par un inhibiteur du système mTOR.

Comme l'essai clinique METEOR a exclu les patients atteints d'un adénocarcinome rénal non à cellules claires, il n'offre pas de données probantes sur l'efficacité et l'innocuité du cabozantinib dans ce groupe de patients. En pratique, la prise en charge de l'adénocarcinome rénal non à cellules claires est la même que pour l'adénocarcinome rénal à cellules claires. Il est donc raisonnable de généraliser les résultats de l'essai clinique METEOR au traitement de l'adénocarcinome rénal non à cellules claires. Par ailleurs, l'essai clinique compare le cabozantinib à l'évérolimus seulement, mais les résultats quant à l'efficacité et à l'innocuité de l'évérolimus sont similaires à ceux de l'axitinib, comparateur pertinent dans le contexte canadien, donc applicables à celui-ci. Par conséquent, le Comité convient que les résultats de l'essai clinique sont applicables à la population canadienne.

Le traitement se poursuit tant et aussi longtemps qu'il exerce un effet bénéfique clinique selon l'évaluation de l'investigateur ou jusqu'à l'apparition d'une toxicité inacceptable, la nécessité d'un autre traitement anticancéreux ou un autre critère de cessation du traitement. Les patients dont la maladie évolue conformément aux critères RECIST 1.1 peuvent poursuivre le traitement si l'investigateur estime qu'ils peuvent encore en bénéficier. Le passage d'un groupe à l'autre n'est pas autorisé.

Principaux résultats quant à l'efficacité : allongement statistiquement significatif et d'importance clinique de la survie sans progression et de la survie globale

La SSP est le principal critère d'évaluation de l'efficacité sur lequel se penche le CEEP, qui examine également les critères d'évaluation secondaires que sont la SG et le taux de réponse objective (TRO). À l'origine, le protocole de l'essai clinique prévoit une analyse intermédiaire pour évaluer la SG et la SSP. Toutefois, au moment de cette analyse (données collectées en date du 22 mai 2015), les données sur la SG ne sont pas définitives; le fabricant a effectué une analyse intermédiaire non planifiée le 31 décembre 2015 et une analyse actualisée de la SG le 2 octobre 2016; les résultats de cette seconde analyse non planifiée n'ont pas été publiés.

D'après l'allongement statistiquement significatif et d'importance clinique de la SSP et de la SG, le cabozantinib procure un bénéfice clinique net par rapport à l'évérolimus. À la première analyse intermédiaire, la SSP médiane avec le cabozantinib est de 7,4 mois, alors qu'elle est de 3,8 mois avec l'évérolimus. Avec le cabozantinib, la SSP est plus longue qu'avec l'évérolimus (rapport des risques instantanés [RRI] de 0,58; intervalle de confiance [IC] à 95 % de 0,45 à 0,75; $P \leq 0,001$). Les estimations sont du même ordre à l'analyse du 31 décembre 2015 (RRI : 0,51; IC à 95 % de 0,41 à 0,62; $P \leq 0,0001$). La SG est significativement plus longue avec le cabozantinib qu'avec l'évérolimus (médiane respective de 21,4 mois et de 16,5 mois; RRI : 0,66; IC à 95 % de 0,53 à 0,83; $P = 0,00026$). À l'analyse de la SG suivante (2 octobre 2016), la SG est toujours plus longue avec le cabozantinib qu'avec l'évérolimus (RRI : 0,70; IC à 95 % de 0,58 à 0,85; $P = 0,0002$). Même si les données sur la SG ne sont pas complètes au moment de la première analyse intermédiaire, prévue au protocole, le CEEP convient que l'effet sur la SG constaté dans les deux autres analyses, non planifiées, est de grande ampleur, ce qui confirme le bénéfice important que procure le cabozantinib. Ce bénéfice de SSP et de SG est observé dans tous les sous-groupes, y compris les patients ayant des métastases osseuses.

Résultats rapportés par les patients : pas de différence significative ou d'importance clinique

La qualité de vie liée à la santé (QVLS) est un critère d'évaluation tertiaire; elle est mesurée à l'aide des questionnaires FKSI-19 (Functional Assessment of Cancer Therapy – Kidney Symptom Index) et EQ-5D-5L (EuroQol 5-Dimensions 5-Levels). Dans l'analyse du score total FKSI-19, la différence entre les groupes de traitement (moyenne des moindres carrés de la variation) est de $-0,13$ (écart type [ÉT] global : 9,768; $P < 0,0001$). D'autre part, la différence entre les groupes de traitement pour ce qui est de l'échelle EQ-5D-5L (moyenne des moindres carrés de la variation) est de $-0,009$ (ÉT global : 0,196; $P = 0,825$) et, pour ce qui est de l'échelle visuelle analogique EQ-5D-5L, de $-0,003$ (ÉT global : 16,809; $P = 0,921$). Ces différences ne sont pas statistiquement significatives ou d'importance clinique (différence minimale d'importance clinique = 0,30).

Dans l'ensemble, il appert que la QVLS se maintient dans les deux groupes et il n'y a pas de différence manifeste entre ces deux groupes pour ce qui est des échelles FKSI-19 et EQ-5D-5L.

Innocuité : Profil de toxicité maîtrisable

L'innocuité est un critère d'évaluation tertiaire dans l'essai clinique METEOR. Si l'on compare le profil d'innocuité du cabozantinib et celui de l'évérolimus, l'on note que l'incidence des effets toxiques de grade 3 ou plus est plus élevée avec le cabozantinib (71 %) qu'avec l'évérolimus (60 %). Selon les données collectées jusqu'au 31 décembre 2015, les événements indésirables graves (EIG) sont de même fréquence dans les deux groupes de traitement (cabozantinib : 39 %; évérolimus : 40 %).

Les diminutions de dose sont plus nombreuses dans le groupe du cabozantinib (62 %) que dans le groupe de l'évérolimus (25 %). La proportion de patients qui abandonnent le traitement pour cause d'un EI non relié à la progression de la maladie est du même ordre dans les deux groupes (cabozantinib : 12 %; évérolimus : 11 %). Un décès lié au traitement survient dans le groupe du cabozantinib, mais la cause du décès n'est pas précisée. Dans le groupe de l'évérolimus, deux décès liés au traitement surviennent, causés par une aspergillose et une pneumonie d'aspiration. Le CEEP estime que les effets toxiques du cabozantinib sont bien connus et maîtrisables.

Besoin et fardeau de la maladie : nouveaux traitements plus efficaces et moins toxiques

Le cancer du rein représente environ 3 % de tous les cancers au Canada. En 2017, l'on a dénombré 6 600 nouveaux cas et 1 900 décès des suites de ce cancer. Près de 90 % des cancers du rein sont des adénocarcinomes rénaux; 80 % des adénocarcinomes rénaux sont à cellules claires, les autres sont des cancers non à cellules claires. Aux stades localisés, le taux de survie va de 70 % à 90 %, mais ce taux chute à 50 % à 60 % quand les tumeurs sont étendues. Jusqu'à tout récemment, les médicaments d'usage le plus répandu dans le traitement de première intention étaient les ITK oraux ciblant le VEGF sunitinib et pazopanib. Mais, depuis que des données ont démontré la supériorité du traitement combinant l'ipilimumab, inhibiteur de point de contrôle immunitaire se liant à l'antigène 4 du lymphocyte T cytotoxique humain (CTLA4), et le nivolumab, inhibiteur de point de contrôle immunitaire se liant au récepteur PD1, sur le sunitinib chez les patients à risque intermédiaire ou élevé, le traitement combiné est en voie de devenir l'option de première intention dans cette population de patients. À l'heure actuelle, le traitement de référence de l'adénocarcinome rénal à cellules claires avancé ou métastatique après un traitement ciblant le VEGF est le nivolumab ou l'axitinib. Depuis que ces deux médicaments sont offerts dans cette indication, l'utilisation de l'évérolimus, traitement de référence

pendant un temps, a diminué considérablement. En dépit des options thérapeutiques offertes, la survie à long terme et la guérison sont rares en cas d'adénocarcinome rénal métastatique, en particulier au traitement de deuxième intention, alors que moins de 10 % des patients survivent pendant cinq ans ou plus. Le CEEP convient du besoin de traitements plus efficaces et moins toxiques qui surmonteront la résistance de la maladie, freineront sa progression et amélioreront la SG.

Commentaires de cliniciens inscrits : supériorité pour ce qui est de la survie sans progression et de la survie globale, et profil de toxicité maîtrisable

Deux cliniciens et un pharmacien inscrits ont transmis des commentaires. Les patients admissibles au cabozantinib en traitement de deuxième ou de troisième intention seront vraisemblablement peu nombreux (le tiers des patients traités en première intention par un ITK). Les cliniciens précisent que l'évérolimus, inférieur au nivolumab et au cabozantinib selon des études, est désormais rarement utilisé au Canada; le nivolumab et l'axitinib sont les traitements les plus pertinents maintenant dans ce contexte. Dans leur rétroaction à propos de la recommandation initiale, les cliniciens rappellent que l'évérolimus en monothérapie n'est pas d'usage répandu dans cette indication.

Ces professionnels de la santé jugent que l'amélioration de la survie et du taux de réponse avec le cabozantinib est importante. Le profil de toxicité est comparable à celui des ITK. Bien que le cabozantinib n'ait pas été comparé à l'axitinib ou au nivolumab, options offertes après le traitement de première intention par un ITK, les professionnels de la santé insistent sur la supériorité du cabozantinib sur l'évérolimus des points de vue de la SSP et de la SG. À leur avis, le cabozantinib sera utilisé après le traitement de première intention par un ITK. Dans leur rétroaction au sujet de la recommandation initiale, les cliniciens inscrits précisent que le nivolumab devrait être offert après l'axitinib ou le cabozantinib. Ils ajoutent que le cabozantinib devrait être également offert après le nivolumab. Le CEEP convient que les cliniciens et le pharmacien inscrits abondent dans le même sens que le groupe d'orientation clinique du PPEA.

Valeurs et attentes des patients

Valeurs des patients atteints d'un adénocarcinome rénal : profil de toxicité maîtrisable, options efficaces qui peuvent s'attaquer aux métastases osseuses

Le CEEP se penche sur les commentaires sur le cabozantinib d'un groupe de défense des intérêts des patients, Cancer du rein Canada. Selon les patients, manifester une réponse complète à un traitement par un seul antinéoplasique est chose rare. Alors que certains traitements de première intention freinent la progression de l'adénocarcinome rénal, la maladie devient résistante tôt ou tard. Cancer du rein Canada souligne le grand besoin en traitements subséquents efficaces pour surmonter la pharmacorésistance. Les patients sont d'avis qu'il y a également un besoin à combler en matière de traitements efficaces ou convenables pour tous les sous-groupes de patients, de traitements qui préviennent la dissémination ailleurs dans le corps, surtout aux os, et de traitements qui permettent de maîtriser les complications osseuses. Environ 85 % des patients sont aux prises avec des troubles squelettiques, notamment la douleur osseuse, des fractures et la compression médullaire, qui peuvent mener à l'hospitalisation ou à une intervention chirurgicale, ce qui alourdit les répercussions sur le système de soins de santé et sur le patient.

La majorité des patients ayant transmis des observations ont reçu déjà le sunitinib, puis le nivolumab, le pazopanib, l'évérolimus et l'axitinib. La plupart des patients affirment que les médicaments actuels sont tolérables en général. Environ le tiers des patients ont cessé le traitement de première ou de deuxième intention en raison d'effets secondaires, non pas parce que la maladie a progressé.

Cancer du rein Canada a relevé des thèmes récurrents dans les commentaires de patients présentés antérieurement au PPEA : l'importance d'un choix de traitements lorsque l'on envisage un nouveau traitement, la possibilité d'effectuer un choix éclairé au sujet du traitement en connaissant les effets secondaires, l'inefficacité des options de traitement actuelles. Comme le cabozantinib est une option efficace qui allonge la SSP et la SG dans une mesure statistiquement significative et d'importance clinique, y compris chez les patients qui ont des métastases osseuses, qu'il a un profil de toxicité maîtrisable et qu'il n'entraîne pas de détérioration de la QDV, le Comité convient qu'il correspond aux valeurs et aux attentes des patients.

Valeurs des patients au sujet du traitement : plan de traitement individualisé, choix d'options et maîtrise des métastases osseuses

Pour les patients, les besoins à combler dans la prise en charge de l'adénocarcinome rénal ont trait à de meilleurs traitements pour améliorer les perspectives des patients dont la maladie est avancée, des biomarqueurs dont la capacité prévisionnelle et pronostique est meilleure pour orienter le traitement et détecter la maladie au stade précoce, des traitements qui surmontent la résistance de la maladie avancée et des traitements plus efficaces sur les métastases osseuses. Le besoin en médicaments capables de stopper ou de freiner la dissémination du cancer du rein constitue la principale priorité à leurs yeux.

Les patients s'entendent pour dire que les nouvelles immunothérapies représentent d'importantes avancées, mais ces médicaments n'allongent pas vraiment la survie de la majorité des patients atteints d'un cancer du rein, et certains patients ajoutent qu'ils causent des effets secondaires inattendus et parfois graves, différents des effets secondaires que provoquent les traitements établis, mieux

connus. Le fait d'avoir un plus grand nombre d'options thérapeutiques leur permet à eux et à leur oncologue de mieux individualiser le plan de traitement en fonction de la maladie, des antécédents de traitement et des contre-indications pour obtenir les meilleurs résultats et QDV pour le patient. La plus importante priorité pour les patients est d'avoir accès à des médicaments plus efficaces dans le traitement de l'adénocarcinome rénal et qui stoppent la dissémination du cancer (métastases).

Treize patients ayant été traités par le cabozantinib en monothérapie, dont deux ayant participé à l'essai clinique METEOR, ont fourni de l'information. Ils estiment que le cabozantinib est assez efficace dans la maîtrise du cancer du rein; aucun d'eux n'indique que le médicament n'était pas efficace du tout. Sur une échelle de 1 à 5 (1 = QDV faible et 5 = QDV élevée), les patients ont noté l'impact du cabozantinib sur la QDV, la note moyenne pondérée est de 3,08. Alors qu'aucun ne qualifie d'élevée la QDV pendant le traitement par le cabozantinib, deux rapportent une QDV médiocre. La majorité des patients accorde un score allant de 2 à 4 à la tolérabilité du cabozantinib; aucun des patients ne juge le cabozantinib très tolérable, et un patient indique que le cabozantinib est tout à fait intolérable. Les patients interrogés qui ont été traités par le cabozantinib rapportent que la tolérabilité et la QDV en lien avec les effets secondaires subis concordent en général avec la tolérabilité d'autres médicaments utilisés dans le traitement de l'adénocarcinome rénal selon l'évaluation de patients. Un sous-groupe de patients dont le cancer s'est propagé aux os affirme que le médicament a exercé un effet bénéfique sur ces métastases.

ÉVALUATION ÉCONOMIQUE

Modèle économique présenté : analyse cout/efficacité et analyse cout/utilité

Le groupe d'orientation économique (GOE) du PPEA a évalué une analyse cout/efficacité et une analyse cout/utilité comparant le cabozantinib à l'évérolimus, à l'axitinib et au nivolumab.

Fondement du modèle économique : métaanalyse en réseau pour étayer l'estimation de l'effet clinique

Les couts pris en considération sont le cout d'acquisition des médicaments, le cout des traitements subséquents, le cout de la prise en charge de la maladie et des EI, le cout des soins palliatifs et le cout du gaspillage.

Les principales estimations de l'effet clinique prises en compte dans l'analyse sont la SSP, la SG, le délai de cessation du traitement, les EI et les valeurs d'utilité.

Couts liés au médicament

Le cabozantinib coute 293,33 \$ le comprimé de 20 mg, de 40 mg ou de 60 mg. À la posologie recommandée de 60 mg par jour, le cabozantinib coute 269,57 \$ par jour ou 7 548,05 \$ par cycle de 28 jours (en adoptant l'intensité de dose observée en essai clinique).

Le nivolumab coute 58,67 \$ les 3 mg. À la posologie recommandée de 3 mg/kg pendant 60 minutes toutes les deux semaines, le nivolumab coute 327,69 \$ par jour ou 9 175,40 \$ par cycle de 28 jours (en adoptant l'intensité de dose observée en essai clinique).

L'axitinib coute 194,26 \$ le comprimé de 5 mg. À la posologie recommandée de 5 mg deux fois par jour, l'axitinib coute 198,15 \$ par jour ou 5 548,07 \$ par cycle de 28 jours (en adoptant l'intensité de dose observée en essai clinique).

L'évérolimus coute 202,652 \$ le comprimé de 10 mg. À la posologie recommandée de 10 mg par jour, l'évérolimus coute 188,87 \$ par jour ou 5 288,35 \$ par cycle de 28 jours (en adoptant l'intensité de dose observée en essai clinique).

Estimation du rapport cout/efficacité : pas de limite supérieure au rapport cout/efficacité différentiel

Le CEEP discute du rapport cout/efficacité du cabozantinib par comparaison avec l'évérolimus et l'axitinib; il conclut qu'au prix indiqué, le cabozantinib n'est pas rentable. Dans ses analyses, le GOE tient compte de l'incertitude quant à la durée de l'effet thérapeutique, à l'estimation des valeurs d'utilité et à la distribution des médicaments subséquents. Le Comité entérine les modifications apportées au modèle économique par le GOE, soit d'autres valeurs d'utilité qui correspondent à une QDV moins bonne lorsque la maladie progresse pendant le traitement et une durée moindre de l'effet thérapeutique du cabozantinib, deux éléments surestimés dans le rapport cout/efficacité différentiel (RCED) évalué dans l'analyse de référence soumise. Modifier la distribution des traitements subséquents et éliminer ainsi le sorafénib, et réduire le nombre de patients qui recevraient le nivolumab en traitement subséquent a pour effet de diminuer le RCED.

Le CEEP constate également que la rentabilité du cabozantinib comparativement au nivolumab est incertaine en raison de l'incertitude qui teinte les estimations de l'efficacité clinique tirées de la métaanalyse en réseau (MER) soumise. L'écart de cout et d'années de vie ajustées en fonction de la qualité gagnées entre le cabozantinib et le nivolumab est petit et une légère modification de ces deux paramètres pourrait entraîner une grande variation du RCED. Il a été impossible d'estimer la limite supérieure du RCED dans toutes les comparaisons présentées en raison des estimations incertaines, provenant de la MER, de l'effet clinique relatif du

cabozantinib par rapport à tous les comparateurs pertinents. En définitive, le Comité conclut que le cabozantinib n'est pas rentable comparativement à l'évérolimus et à l'axitinib et que sa rentabilité par rapport au nivolumab est incertaine.

Enfin, le Comité souligne l'impossibilité pour le GOE d'effectuer une analyse séquentielle dans le cadre d'une analyse de sensibilité probabiliste; il rappelle qu'une telle analyse serait judicieuse pour incorporer l'incertitude associée aux estimations de l'effet clinique.

FAISABILITÉ DE L'ADOPTION

Aspects à prendre en considération dans la mise en œuvre et impact budgétaire : traitement de la maladie en évolution rapide

Quant à la faisabilité de la mise en œuvre d'une recommandation de remboursement du cabozantinib dans le traitement de deuxième intention ou d'intention subséquente de l'adénocarcinome rénal, le facteur qui influe le plus sur l'impact budgétaire est la distribution des traitements subséquents (inclusion ou exclusion du nivolumab comme traitement subséquent) et la population de patients admissibles. Le traitement de l'adénocarcinome rénal évolue rapidement, le nivolumab étant en voie de devenir le traitement de première intention en combinaison avec l'ipilimumab. L'impact budgétaire de l'ajout du cabozantinib à l'arsenal thérapeutique dans l'adénocarcinome rénal avancé sera grand vu que le coût du nivolumab sera à prendre en compte désormais dans le traitement de première intention.

Le Groupe consultatif provincial (GCP) du PPEA souhaite obtenir des précisions et des recommandations pour ce qui est de la mise en œuvre du remboursement du cabozantinib. En ce qui a trait aux patients traités par un inhibiteur du système mTOR, l'évérolimus en l'occurrence, dont l'état est stable (pas de progression de la maladie), les oncologues choisiront sans doute de poursuivre un traitement auquel les patients répondent. En cas d'intolérance ou de progression de la maladie traitée par un inhibiteur du système mTOR ou une immunothérapie, il est raisonnable de passer au cabozantinib. Quant à la place du cabozantinib dans le traitement de la maladie et à l'ordre des traitements, le Comité, partageant l'avis du GOC, estime que le cabozantinib constitue probablement une option de traitement de deuxième ou de troisième intention, selon la nature du traitement de première intention. Mais, pour être admissible au traitement par le cabozantinib, le patient devra avoir reçu au moins un ITK ciblant VEGFR, conformément à l'essai clinique METEOR. En ce moment, l'ordre optimal du cabozantinib parmi les options thérapeutiques désormais offertes dans le traitement de l'adénocarcinome rénal avancé traité déjà est inconnu. Les provinces auront à se pencher sur cette question à la mise en œuvre du remboursement du cabozantinib; il semblerait judicieux qu'elles adoptent une position commune à ce sujet.

Renseignements sur le médicament et la maladie

Médicament	<ul style="list-style-type: none"> • Inhibiteur de multiples récepteurs à activité tyrosine kinase • Offert en comprimés de 20 mg, de 40 mg et de 60 mg, examiné par le Programme pancanadien d'évaluation des anticancéreux • Posologie recommandée de 60 mg pas jour
Cancer	<ul style="list-style-type: none"> • Adénocarcinome rénal
Faits et chiffres sur la maladie	<ul style="list-style-type: none"> • En 2017 : 6 600 nouveaux cas et 1 900 décès des suites de ce cancer. • Environ le quart des patients ont des métastases au diagnostic, et la maladie progressera au stade avancé chez la moitié des patients à tout le moins. • La guérison de la maladie métastatique est rare.
Traitement de référence actuel	<ul style="list-style-type: none"> • Nivolumab • Axitinib • Évérolimus
Limite du traitement actuel	<ul style="list-style-type: none"> • Pas de traitement curatif de l'adénocarcinome rénal métastatique • Besoin de nouvelles stratégies thérapeutiques

Au sujet de la recommandation

Le Comité d'experts en examen du PPEA

Le Comité d'experts en examen (CEEP) du Programme pancanadien d'évaluation des anticancéreux (PPEA) de l'ACMTS formule ses recommandations conformément à son cadre de délibération. Voici les membres du Comité et leur fonction :

D ^{re} Maureen Trudeau, oncologue (présidente)	D ^{re} Leela John, pharmacienne
D ^{re} Catherine Moltzan, oncologue (vice-présidente)	D ^r Anil Abraham Joy, oncologue
Daryl Bell, patient substitut	D ^{re} Christine Kennedy, médecin de famille
D ^r Kelvin Chan, oncologue	D ^r Christian Kollmannsberger
Lauren Flay Charbonneau, pharmacienne	Cameron Lane, patient
D ^r Matthew Cheung, oncologue	D ^r Christopher Longo, économiste de la santé
D ^r Winson Cheung, oncologue	Valerie McDonald, patiente
D ^r Henry Conter, oncologue	D ^{re} Marianne Taylor, oncologue
D ^r Avram Denburg, oncologue pédiatre	D ^{re} W. Dominika Wranik, économiste de la santé

Tous les membres ont participé aux délibérations et au vote sur la recommandation initiale, à l'exception des personnes suivantes :

- Les D^{rs} Kelvin Chan et Winson Cheung qui n'étaient pas présents à la réunion.
- Les D^{rs} Henry Conter et Christian Kollmannsberger qui ont été exclus du vote en raison d'un conflit d'intérêts.
- Valerie McDonald qui n'a pas voté en raison de sa fonction de patient substitut dans le cadre de cet examen.

Comme la recommandation initiale satisfait les critères de conversion rapide en recommandation finale, il n'y a pas eu de reconsidération, de délibération et de vote en vue de la recommandation finale.

Conflits d'intérêts

Tous les membres du Comité d'experts en examen du PPEA sont tenus de se conformer aux lignes directrices sur les conflits d'intérêts dans le cadre du PPEA; la déclaration de conflits d'intérêts de chaque membre paraît à la page du site Web de l'ACMTS et les membres du CEEP doivent l'actualiser le cas échéant et divulguer les conflits d'intérêts au fur et à mesure. En ce qui concerne l'examen du cabozantinib (Cabometyx) dans le traitement de l'adénocarcinome rénal, sept membres sont en conflit d'intérêts réel, possible ou perçu et, conformément aux lignes directrices sur les conflits d'intérêts, deux d'entre eux ont été exclus du vote.

Sources d'information consultées

Pour éclairer ses délibérations, le CEEP a à sa disposition le rapport d'orientation clinique et le rapport d'orientation économique du PPEA, qui comprennent le résumé des observations de groupes de défense des intérêts de patientes, de cliniciens inscrits et du Groupe consultatif provincial ainsi que la version originale des observations de groupes de défense des intérêts de patients. Les rapports d'orientation sont rédigés dans le cadre du processus d'examen du PPEA et sont diffusés sur le site Web. Pour plus de renseignements, veuillez consulter ces rapports d'orientation.

Consultation d'information du domaine public

Pour le PPEA, il est essentiel que les recommandations du CEEP s'appuient sur de l'information pouvant être diffusée publiquement. Toute l'information transmise au CEEP aux fins de délibération est traitée conformément aux lignes directrices de divulgation d'information dans le cadre du PPEA.

Usage de la présente recommandation

La présente recommandation du CEEP ne saurait tenir lieu d'avis ou de conseils professionnels. Elle se veut utile aux dirigeants et aux décideurs du secteur de la santé au Canada; elle est destinée à éclairer leur prise de décisions et, par là, à améliorer la qualité des services de santé. La recommandation, à laquelle des patients et d'autres personnes peuvent avoir accès, est diffusée à titre d'information et d'éducation exclusivement et elle ne saurait remplacer le discernement ou le jugement du clinicien dans la prise en charge d'un patient en particulier, un autre jugement professionnel qui intervient dans la prise de décisions ni l'avis ou l'opinion en bonne et due forme d'un médecin.

Avis de non-responsabilité

Le PPEA n'offre pas de garantie, et ne saurait être tenu responsable, quant à l'exactitude, à l'exhaustivité ou à l'utilité de l'information, des médicaments, des thérapies, des traitements, des produits, des processus ou des services dont il est question ici. L'information est fournie telle quelle et il revient à l'utilisateur de la vérifier et de consulter un médecin pour savoir si elle s'applique dans son cas. Le PPEA ne saurait être tenu responsable de l'utilisation qui est faite de l'information contenue dans le présent document. Celui-ci se compose d'interprétations, d'analyses et d'opinions à propos de l'information provenant de sociétés pharmaceutiques, de comités de thérapie du cancer et d'autres sources. Le PPEA n'est pas responsable de l'utilisation de ces interprétations, analyses et opinions. Conformément aux principes directeurs qui ont présidé à la création du PPEA, toute constatation énoncée par lui n'est pas contraignante pour un organisme ou un bailleur de fonds. Le PPEA décline par les présentes toute responsabilité quant à l'utilisation faite des rapports qu'il produit (il est ici entendu que le mot « utilisation » désigne, sans toutefois s'y limiter, la décision d'un bailleur de fonds ou d'un autre organisme de faire sienne ou de passer outre une interprétation, une analyse ou une opinion énoncée dans un document du PPEA).

ANNEXE 1 : RÉPONSES DU CEEP AUX QUESTIONS DU GCP SUR LA MISE EN ŒUVRE

Question du GCP	Recommandation du CEEP
<ul style="list-style-type: none"> • Quel est l'ordre du nivolumab après le cabozantinib si celui-ci est l'ITK choisi en deuxième intention de préférence à l'axitinib? • Quelle est la place du cabozantinib dans le traitement, quels sont les patients chez qui le traitement serait le plus bénéfique et quels sont les patients pour qui le traitement par un autre médicament serait le mieux adapté? • Qu'en est-il des patients qui ont commencé le traitement de deuxième intention par l'évérolimus, dont la maladie n'a pas progressé, et qui souhaiteraient passer au cabozantinib? • Qu'en est-il des patients qui n'ont pas répondu à un traitement récent par l'évérolimus ou le temsirolimus et qui ne sont pas des candidats au traitement par le nivolumab (l'essai clinique METEOR n'a pas admis de patients traités auparavant par un inhibiteur du système mTOR)? 	<ul style="list-style-type: none"> • L'ordre optimal du cabozantinib parmi les options thérapeutiques désormais offertes dans le traitement de l'adénocarcinome rénal avancé traité déjà est inconnu. • Les données probantes actuelles soutiennent l'utilisation du cabozantinib dans le traitement de deuxième ou de troisième intention de l'adénocarcinome rénal à cellules claires ou à composante de cellules claires chez le patient qui a été traité déjà par un ITK, mais qui peut également avoir été traité par d'autres médicaments, y compris une immunothérapie ou un inhibiteur du système mTOR. Les patients traités auparavant par un inhibiteur du système mTOR seront peu nombreux. • À l'instar du GOC, le CEEP est d'avis que les patients traités par l'évérolimus et dont la maladie n'a pas progressé ne devraient pas passer au cabozantinib avant que la maladie n'évolue. Les cliniciens souhaitent tirer le meilleur parti des options de traitement offertes et maintenir un traitement que le patient tolère bien. Cependant, les patients qui ne peuvent tolérer l'évérolimus devraient pouvoir passer au cabozantinib.
<ul style="list-style-type: none"> • Dans les provinces qui ne remboursent pas l'évérolimus, l'axitinib et le nivolumab, des données comparant le cabozantinib et le sorafénib faciliteraient la mise en œuvre. 	<ul style="list-style-type: none"> • Lorsque la maladie progresse pendant le traitement de première intention par le sunitinib ou le pazopanib, les options offertes dans le traitement de deuxième intention sont le nivolumab, l'évérolimus et l'axitinib, les deux derniers étant d'usage autorisé sur la foi du seul bénéfice de SSP. L'évérolimus n'est désormais presque plus utilisé, il a été remplacé par l'axitinib et le nivolumab. Le sorafénib est une option de traitement qui n'est pas en usage au Canada.
<ul style="list-style-type: none"> • La demande de financement ne précise pas le type histologique d'adénocarcinome rénal, et l'essai clinique METEOR n'a recruté que des patients atteints d'un adénocarcinome rénal à cellules claires, alors quels sont les patients admissibles au traitement par le cabozantinib? 	<ul style="list-style-type: none"> • Selon les guides de pratique, le traitement de l'adénocarcinome non à cellules claires est le même que celui de l'adénocarcinome à cellules claires, et le cabozantinib exercera sans doute une activité dans le traitement de l'adénocarcinome rénal non à cellules claires. Il devrait donc être offert dans cette indication. Il est raisonnable de l'avis du CEEP de généraliser les résultats de l'essai clinique METEOR au traitement de l'adénocarcinome rénal non à cellules claires.
<ul style="list-style-type: none"> • Selon la demande de financement, le traitement se poursuit jusqu'à ce qu'il cesse de procurer un bénéfice au patient. Quelle est en fait la durée de traitement et quels sont les critères de cessation du traitement? 	<ul style="list-style-type: none"> • L'essai clinique a autorisé la poursuite du traitement si l'investigateur jugeait que le médicament procurait toujours un bénéfice clinique ou jusqu'à l'apparition d'une toxicité inacceptable ou la nécessité d'un traitement anticancéreux systémique subséquent. Si la maladie progresse, le traitement ne se poursuivra probablement que dans des circonstances exceptionnelles, car il n'est pas d'usage en général de traiter la maladie qui progresse par un ITK.

Question du GCP	Recommandation du CEEP
<ul style="list-style-type: none"> • Quelle est l'intensité de dose et à quelle fréquence y a-t-il des modifications de la dose? • Qu'en est-il du prix sachant qu'un prix fixe pour toutes les teneurs revient plus cher aux patients qui prennent le médicament à une teneur basse ou moyenne et que l'adaptation posologique suppose la modification du nombre de comprimés? 	<ul style="list-style-type: none"> • Les résultats de l'analyse de référence soumise sont fonction de l'intensité de dose observée dans l'essai clinique (43 mg par jour [écart interquartile : 36 à 56] et réduction de dose nécessaire chez 62 % des patients du groupe du cabozantinib), ce qui correspond vraisemblablement à la réalité dans la pratique clinique vu que le maintien de 100 % de l'intensité de dose est peu probable en raison des effets toxiques du cabozantinib et de la proportion de patients de l'essai clinique METEOR chez qui une réduction de dose a été nécessaire. Cependant, le Comité sait que le RCED varie selon l'intensité de dose. • Le Comité est conscient que le prix fixe ne se traduira pas par des économies de cout lorsque la diminution de dose sera nécessaire.
<ul style="list-style-type: none"> • Est-ce que les patients qui ne peuvent pas tolérer le sunitinib, le pazopanib ou les deux (ITK remboursés dans le traitement de première intention), mais dont la maladie n'a pas progressé sont admissibles au remboursement du cabozantinib? • Est-il prévu qu'une demande d'évaluation du cabozantinib dans le traitement de première intention soit adressée à Santé Canada et au PPEA et, dans l'affirmative, quand sera-t-elle présentée? 	<ul style="list-style-type: none"> • Le cabozantinib dans le traitement de première intention est hors de propos dans le présent examen. En l'absence de données probantes confirmant l'efficacité et l'innocuité du cabozantinib dans le traitement de première intention, le CEEP ne préconise pas l'utilisation du médicament chez les patients qui ne tolèrent pas l'ITK ciblant VEGFR prévu dans le traitement de première intention. • L'essai clinique CABOSUN a présenté des résultats au sujet du cabozantinib dans le traitement de première intention. Il reste à savoir si cet essai clinique de phase II de petite envergure constituera le fondement d'une demande de remboursement.

CEEP = Comité d'experts en examen du Programme pancanadien d'évaluation des anticancéreux (PPEA) de l'ACMTS; GCP = groupe consultatif provincial; GOC = groupe d'orientation clinique du PPEA; ITK = inhibiteur de récepteurs à activité tyrosine kinase; mTOR = cible de la rapamycine chez les mammifères; RCED = rapport cout/efficacité différentiel; SSP = survie sans progression; VEGFR = récepteurs du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire.